

INFOLISTY

Informační listy Státního ústavu pro kontrolu léčiv určené široké laické veřejnosti

NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY LÉČIV

Při užívání léků se může pacient setkat s nepříznivou a nezamýšlenou reakcí na podaný lék, kterou nazýváme nežádoucím účinkem. Jako závažný nežádoucí účinek pak označujeme takový, který má za následek úmrtí pacienta, ohrožení jeho života, vyžaduje přijetí do nemocnice nebo prodloužení pobytu v nemocnici, má za následek trvalé či významné poškození zdraví nebo omezení schopností nebo se projevuje jako vrozená anomálie či vada u potomků.

Pokud má být lék považován za bezpečný, musí být přínosy léčby vyšší než jakékoliv riziko poškození související s jeho podáním. Prakticky každý léčivý přípravek může způsobit nežádoucí účinky, je však důležité, aby se nežádoucí účinky neobjevovaly příliš často a nebyly příliš závažné.

Informace o možných nežádoucích účincích a o tom, jak jim lze případně předcházet, jsou uvedeny v **příbalovém informačním letáku** (takto označená slova najdete vysvětlena ve slovníčku), který pacient nalezne buď v samotném balení každého léku, nebo v databázi léků na informačním portálu pro veřejnost www.olecich.cz.

System kontroly bezpečnosti léčiv

Oddělení *farmakovigilance* Státního ústavu pro kontrolu léčiv provozuje složitý systém dohledu nad bezpečností léčiv. Tento systém slouží ke sledování bezpečnosti léků při jejich běžném používání v klinické praxi. Při zjištění rizik stanovuje opatření, která tato rizika co nejvíce snižují. Farmakovigilanční proces zahrnuje:

- **Sledování reakce na užívání léků v každodenní klinické praxi** tak, aby bylo možné rozpoznat dosud neznámé nežádoucí účinky a změnu charakteru

nebo frekvence výskytu již známých nežádoucích účinků.

- **Zhodnocení poměru přínosů a rizik léků** sloužící k rozhodnutí, jaká případná opatření jsou nezbytná k bezpečnějšímu užívání léků.
- **Zavádění opatření, která mohou omezit možná rizika léků (změna registrace, její pozastavení, v krajním případě i zrušení).**
- **Poskytování informací** zdravotnickým pracovníkům a pacientům pro zlepšení bezpečného a účinného používání léků.

Farmakovigilance používá informace z mnoha zdrojů, jako jsou např. spontánní hlášení nežádoucích účinků od zdravotnických pracovníků a pacientů, **klinická hodnocení léčiv** a epidemiologické studie, publikovaná domácí i světová lékařská literatura či zdravotnické a populační statistiky.

Důvody pro sledování nežádoucích účinků

V průběhu klinického hodnocení, které předchází samotné registraci léku, jsou vždy sledovány a vyhodnocovány i možné nežádoucí účinky léčby. Po uvedení léku do běžné klinické praxe se však mohou objevit další nežádoucí účinky, které se dosud u žádného pacienta nevykly. Před uvedením nového léku na trh totiž pocházejí všechny informace o bezpečnosti a účinnosti přípravku pouze z klinických hodnocení. Podmínky, za kterých jsou pacienti a léky studovány, nemusí přesně odpovídat způsobu, jakým jsou následně používány v nemocniční či ambulantní praxi. Klinické hodnocení je také prováděno u relativně nízkého počtu pacientů vybraných podle určitých kritérií a pouze po omezenou dobu.

I přes intenzivní výzkum na zvířatech a v průběhu klinických hodnocení u lidí

mohou být některé nežádoucí účinky rozpoznány až po použití přípravku u velkého množství lidí z běžné populace. Proto je velmi důležité sledovat bezpečnost léků i poté, co jsou uvedeny na trh.

Pokud je zjištěno podezření na možný nový nežádoucí účinek léku nebo podezření, že již popsany nežádoucí účinek je závažnější či častější než bylo dosud známo, je zahájeno podrobné hodnocení, do nějž jsou zavzaty všechny dostupné podstatné údaje. Podezření na možný nový bezpečnostní problém léčivého přípravku se nazývá **farmakovigilanční signál**. Je-li závěrem hodnocení potvrzení tohoto signálu, jsou následně aktualizovány informace o přípravku (souhrn údajů o přípravku a příbalová informace) a případně jsou přijata i další opatření ke zvýšení bezpečnosti.

Nežádoucí účinky v příbalovém letáku

Veškeré nežádoucí účinky, které se vyskytly v rámci klinických hodnocení, jsou uvedeny v příbalovém informačním letáku daného léku. Neznamena to však, že při užívání daného léku se musí vždy vyskytnout. Naopak, většina se vyskytuje jen vzácně nebo velmi vzácně (s četností méně než u 1 pacienta z 1000, resp. 10 000 léčených).

V rámci klinického hodnocení se vyskytují první nežádoucí účinky, které jsou zadavatelem studie okamžitě vyhodnocovány a hlášeny na SÚKL. Od jejich závažnosti se odvíjí další postup v prováděné studii. V případě, že závažnost nebo četnost nežádoucích účinků převyšuje hodnocené výhody léčby, je klinické hodnocení ukončeno. V opačném případě může přípravek pokročit až k fázi registrace léku.

V rámci registračního řízení je předložena dokumentace, která obsahuje i informace

o veškerých nežádoucích účincích, které se v průběhu studie objevily, byť pouze u jediného pacienta. Stejně údaje jsou pak uvedeny i v příbalovém informačním letáku (PIL) a **souhrnu údajů o přípravku** (SPC). V SPC je navíc uvedena i informace o četnosti výskytu konkrétního nežádoucího účinku v průběhu klinického hodnocení.

Uvedení kompletního výpisu zjištěných nežádoucích účinků v PIL a SPC není pouze požadavkem zákona, ale tímto krokem je zajištěna i informovanost pacientů a lékařů. Pro vhodné nastavení léčby je důležité znát nejen požadované účinky léku, ale i případné nežádoucí účinky, což umožňuje je vhodným způsobem řešit či minimalizovat.

Hlášení nežádoucích účinků a jejich další zpracování

Zákonnou povinnost hlásit podezření na nežádoucí účinky léčiv mají zdravotničtí pracovníci, zadavatelé klinického hodnocení a držitelé rozhodnutí o registraci. Podezření na nežádoucí účinek mohou Státnímu ústav pro kontrolu léčiv (SÚKL) hlásit také pacienti, a to prostřednictvím jednoduchého elektronického formuláře, který je k dispozici na portálu www.olecich.cz.

Pokud má pacient podezření na výskyt nežádoucího účinku, měl by je konzultovat s ošetřujícím lékařem. Tento postup je doporučen z důvodu stanovení příčinného vztahu mezi výskytem nežádoucího účinku a užitím léku (tzv. kauzality).

Při zpracování hlášení je vždy pracovníky oddělení farmakovigilance SÚKL kontaktován uvedený ošetřující lékař, a to za účelem ověření a doplnění informací o současně poskytované léčbě, dalších užívaných lécích atd., aby bylo možné nahlášený nežádoucí účinek relevantně vyhodnotit. Proto je velice důležité v patientském hlášení uvést kontakt na ošetřujícího lékaře.

Informace o hlášeních nežádoucích účinků léčiv z ČR jsou uchovávány v databázi SÚKL, kde jsou kdykoli dostupné pro možné přehodnocení. Všechny

lékové agentury EU, tedy včetně SÚKL, navíc odesílají hlášení do společných databází nežádoucích účinků Evropské unie (EUDRAVIGILANCE) a Světové zdravotnické organizace. Důvěrnost informací o pacientovi v rámci databází nežádoucích účinků je zajištěna tím, že se evidují pouze jeho iniciály, bez jakékoli jednoznačné identifikace (není uvedeno ani rodné číslo, ani jméno a příjmení pacienta, ani jiný jednoznačně identifikující údaj).

Hlásit je třeba i podezření na nežádoucí účinek, protože rozhodnout, zda existuje kauzální vztah mezi nežádoucím účinkem a podáním léku, je v mnoha případech (s ohledem na souběžnou léčbu více léky, průběh onemocnění, současně probíhající onemocnění atd.) velmi obtížné. Hodnocení, zda mezi nahlášenou reakcí a užitím léčivého přípravku je skutečně příčinná souvislost, patří do farmakovigilančního posuzování.

Díky hlášením nežádoucích účinků mohou být rozpoznány dosud nepopsané nežádoucí účinky, častější výskyt známých nežádoucích účinků nebo závažnější průběh, než byl dosud znám. Může se také ukázat, že některé skupiny pacientů, které nebyly zařazeny do klinických hodnocení, jsou na nežádoucí účinky více citlivé. Všechny nové informace jsou pečlivě zhodnoceny, a pokud je to nutné, jsou přijímána regulační opatření směřující ke snížení rizik spojených s užíváním léku.

Databáze EudraVigilance

Evropská agentura pro léčivé přípravky (EMA) provozuje databázi EudraVigilance, kde jsou shromažďována veškerá hlášení o podezření na nežádoucí účinky léků ze všech států EU a dále hlášení o podezření na závažné nežádoucí účinky z ostatních zemí světa.

V rámci zvyšování transparentnosti, tedy zpřístupňování stále většího rozsahu informací o bezpečnosti léků veřejnosti, umožnila EMA nově veřejný přístup do údajů o hlášených nežádoucích účincích v databázi EudraVigilance. Údaje jsou dostupné na webové stránce www.adrreports.eu.

První zatím dostupné údaje se týkají léků a účinných látek registrovaných evropskou **centralizovanou procedurou**, tj. léků zaregistrovaných současně ve všech zemích EU. Informace jsou dostupné ve všech oficiálních jazycích EU, vč. češtiny. Postupně budou dostupné údaje zveřejňovány i pro všechny ostatní léky.

Hlášené případy, které jsou soustředěny v databázi EudraVigilance, jsou však pouze podezření na nežádoucí účinky a nemusí nutně znamenat, že pozorovaná reakce skutečně souvisí s užívaným lékem. Proto zveřejněné údaje o počtu nahlášených reakcí určitého typu nelze použít k určení pravděpodobnosti výskytu nežádoucího účinku nebo k označení škodlivosti léku.

Každý, kdo chce v databázi vyhledávat, musí nejdříve přečíst a odsouhlasit prohlášení, které informuje o tom, jak uvedené údaje interpretovat. Pacient, který užívá nějaký lék a u kterého se objeví nežádoucí účinky (především ty, které dosud nejsou popsány v Příbalové informaci), si v databázi může ověřit, zda podobné potíže již byly hlášeny, zda jen ojedinele nebo naopak velmi často. Ani vyšší počet hlášených podobných případů nemusí znamenat, že se jedná o skutečný nežádoucí účinek daného léku. Pacienta to však může utvrdit v tom, že by lék mohl potíže působit, a případ (zejména pokud je závažný) by měl prostřednictvím svého lékaře nebo i sám nahlásit SÚKL.

Zpřístupněné údaje z databáze EudraVigilance je tak nutno považovat pouze za orientační a nelze z nich vyvozovat závěry o bezpečnosti léčiv. Údaje v databázi pravidelně hodnotí tým odborníků EMA. Pokud je zjištěn nový typ nežádoucího účinku nebo nová frekvence výskytu či změněná závažnost známých nežádoucích účinků, je nutno do hodnocení zahrnout ještě další údaje (ze studií, z literatury apod.) a pouze po komplexním zhodnocení všech dostupných dat je možno udělat závěr o bezpečnosti, o čemž je veřejnost průběžně informována.

Regulační opatření

Regulační opatření vedou ke změně podmi-
nínek, za kterých je lék uváděn na trh.
Může se jednat o:

- změny textů provázejících léky (SPC a PIL) – např. doplnění upozornění na nežádoucí účinky a případně na možnost jejich prevence, omezení **indikací** pro použití léku, změna dávkování,
- změna způsobu výdeje (např. volně prodejný přípravek na přípravek vydávaný pouze na lékařský předpis),

- ve vzácných případech, kdy rizika převáží přínosy, může být přípravek stažen z trhu.

Závěr

Jak už bylo uvedeno výše, nejdůležitějším zdrojem informací o bezpečnosti léčivého přípravku po jeho uvedení na trh jsou zdravotničtí pracovníci a pacienti. I přes zákonnou povinnost zdravotnických pracovníků jsou však nežádoucí účinky ve všech případech hlášeny jen

málo. Informace o rizicích léčivých přípravků mohou poskytovat i sami pacienti. Na odborníky i laickou veřejnost je třeba apelovat a o této problematice je intenzivně informovat.

SÚKL proto zahájil další část kampaně ke zvýšení hlásivosti nežádoucích účinků léčiv. Pacienti najdou veškeré informace na informačním portálu pro veřejnost www.olecich.cz.

SLOVNÍČEK

Centralizovaná procedura

Způsob registrace léčivého přípravku, kdy registrační dokumentaci posuzuje EMA a je-li registrace schválena, je platná pro všechny státy EU.

Tato registrační procedura je povinná pro biotechnologicky připravené léky, nové léčivé látky pro onemocnění AIDS, onkologická onemocnění, neurodegenerativní onemocnění, diabetes a pro léky určené k léčbě vzácných onemocnění, které se týkají pouze omezeného počtu pacientů.

Evropská agentura pro léčivé přípravky (EMA)

Instituce Evropské unie se sídlem v Londýně, jejímž hlavním úkolem je hodnocení všech léčivých přípravků dostupných v EU. Odpovídá za hodnocení žádostí o registraci léků v rámci EU centralizovaným postupem, ale i za vše týkající se účinnosti, bezpečnosti a kvality všech léčivých přípravků kdykoli během jejich používání.

Indikace

Nemoci nebo jejich příznaky, které jsou léčeny daným léčivým přípravkem.

Klinické hodnocení

Několikaletý výzkum léku na člověku, který probíhá před tím, než je lék registrován a uveden na trh.

Příbalový informační leták (PIL)

Informace o léku pro pacienta, která je vložena do obalu (krabičky) s lékem. Kromě jiného obsahuje návod k užití léku a je třeba jej pečlivě prostudovat ještě před tím, než pacient začne lék užívat.

Registrace

Schvalovací proces, v rámci kterého je hodnocena především jakost, účinnost a bezpečnost léku. Léčivý přípravek je po schválení zařazen do seznamu (registru) léčivých přípravků schválených k užívání na daném území.

Souhrn údajů o přípravku (SPC)

Informace o léku pro lékaře a lékárníky. Obsahuje základní informace o léčivé látce, pomocných látkách, lékové formě, dávkování, interakcích, indikacích a očekávaných nežádoucích účincích. Jeho „laickou“ verzí je PIL pro pacienty.

Farmakovigilance

Dozor nad bezpečností léčiv (doslovný překlad je „léková bdělost“)

Zdroj: VOKURKA, Martin; HUGO, Jan. Velký lékařský slovník. 6. Praha: Maxdorf, 2006.
www.olecich.cz